SERIE GENERALE

Spediz. abb. post. - art. 1, comma 1
Legge 27-02-2004, n. 46 - Filiale di Roma

Anno 160° - Numero 52

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Sabato, 2 marzo 2019** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DELLA GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA, 70 - 00186 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - VIA SALARIA, 691 - 00138 ROMA - CENTRALINO 06-85081 - LIBRERIA DELLO STATO PIAZZA G. VERDI, 1 - 00198 ROMA

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Prima,** *oltre alla* **Serie Generale***, pubblica cinque Serie speciali, ciascuna contraddistinta da autonoma numerazione:*
- **1ª Serie speciale:** *Corte costituzionale (pubblicata il mercoledì)*
- **2ª Serie speciale:** *Unione europea (pubblicata il lunedì e il giovedì)*
- **3ª Serie speciale:** *Regioni (pubblicata il sabato)*
- **4ª Serie speciale:** *Concorsi ed esami (pubblicata il martedì e il venerdì)*
- **5ª Serie speciale:** *Contratti pubblici (pubblicata il lunedì, il mercoledì e il venerdì)*

La **Gazzetta Ufficiale, Parte Seconda,** "Foglio delle inserzioni", *è pubblicata il martedì, il giovedì e il sabato*

AVVISO ALLE AMMINISTRAZIONI

Al fine di ottimizzare la procedura di pubblicazione degli atti in *Gazzetta Ufficiale,* le Amministrazioni sono pregate di inviare, contemporaneamente e parallelamente alla trasmissione su carta, come da norma, anche copia telematica dei medesimi (in formato word) al seguente indirizzo di posta elettronica certificata: gazzettaufficiale@giustiziacert.it, curando che, nella nota cartacea di trasmissione, siano chiaramente riportati gli estremi dell'invio telematico (mittente, oggetto e data).

Nel caso non si disponga ancora di PEC, e fino all'adozione della stessa, sarà possibile trasmettere gli atti a: gazzettaufficiale@giustizia.it

SOMMARIO

DECRETI PRESIDENZIALI

DIRETTIVA DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 17 gennaio 2019.

Indizione della «Giornata nazionale dedicata alle cardiopatie congenite». (19A01468) . . . . . . *Pag.* 1

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

Ministero dell'interno

DECRETO 12 febbraio 2019.

Integrazione ai decreti 5 agosto 1986 e 23 dicembre 1986 riguardanti l'estinzione dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi, unitamente alle mense vescovili, nelle ex Diocesi di Fano, di Fossombrone, di Cagli e di Pergola. (19A01399). . . *Pag.* 1

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

Agenzia italiana del farmaco

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Slenyto», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18140/2019). (19A01323) *Pag.* 3

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Benepali», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18142/2019). (19A01324) *Pag.* 4

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Bortezomib Accord», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18147/2019). (19A01325) . *Pag.* 7

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Zentiva», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18157/2019). (19A01326) *Pag.* 9

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Gilenya», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18162/2019). (19A01327) *Pag.* 11

DETERMINA 21 febbraio 2019.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Xeljanz», approvato con procedura centralizzata. (Determina n. 20488/2019). (19A01467) . . . . *Pag.* 15

DETERMINA 22 febbraio 2019.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per quanto attiene trastuzumab biosimilare. (Determina n. 20749/2019). (19A01427) . . . *Pag.* 18

DETERMINA 25 febbraio 2019.

Inserimento del medicinale triptorelina nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva. (Determina n. 21756/2019). (19A01426) . . . *Pag.* 19

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

Agenzia italiana del farmaco

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Imovane» (19A01321) *Pag.* 21

Rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio di taluni medicinali omeopatici per uso umano (19A01322) . . . . *Pag.* 21

Ministero dello sviluppo economico

Aggiornamento dell'elenco degli esplosivi, degli accessori detonanti e dei mezzi d'accensione riconosciuti idonei all'impiego nelle attività estrattive, ai sensi dell'articolo 9, del decreto 6 febbraio 2018. (19A01469) . . . . *Pag.* 27

DECRETI PRESIDENZIALI

DIRETTIVA DEL PRESIDENTE DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI 17 gennaio 2019.

Indizione della «Giornata nazionale dedicata alle cardiopatie congenite».

IL PRESIDENTE
DEL CONSIGLIO DEI MINISTRI

Vista la legge 23 agosto 1988, n. 400, recante «Disciplina dell'attività di governo e ordinamento della Presidenza del Consiglio dei ministri», e in particolare l'art. 5, comma 2, lettera *a)*, in base al quale il Presidente del Consiglio dei ministri indirizza ai Ministeri le direttive politiche ed amministrative in attuazione delle deliberazioni del Consiglio dei ministri;

Vista la legge 23 dicembre 1978, n. 833, istitutiva del Servizio sanitario nazionale, ove si prevede sia compito della Repubblica tutelare la salute quale fondamentale diritto dell'individuo nell'interesse della collettività, esigenza ancora più rilevante ove riferita alle fasce più fragili e a rischio della popolazione;

Vista la nota prot. 5563 del 17 dicembre 2018 con la quale il Ministero della salute, Ufficio legislativo, ha chiesto l'istituzione stabile di una Giornata nazionale dedicata alle cardiopatie congenite proponendo il 14 febbraio;

Rilevato che il predetto Ministero ha rappresentato che tale iniziativa è in linea con le politiche ministeriali di prevenzione e promozione della salute, in quanto occasione per far conoscere e discutere delle problematiche legate alle cardiopatie congenite che si verificano in conseguenza di un'alterazione del normale sviluppo dell'embrione che si forma nelle prime quattro-dieci settimane di gravidanza ed è una delle malformazioni più frequenti alla nascita;

Verificato che la data del 14 febbraio non risulta impegnata da altre celebrazioni istituzionali;

Ritenuta pertanto, l'opportunità di promuovere una giornata nazionale orientata all'informazione e alla sensibilizzazione sul tema delle malformazioni cardiache dalla nascita, al fine di aumentare la consapevolezza e l'informazione sulle cardiopatie congenite ed esprimere il supporto ai cittadini che ne sono affetti e alle loro famiglie;

Sentito il Consiglio dei ministri nella seduta del 17 gennaio 2019;

Sulla proposta del Ministro della salute;

EMANA
la seguente direttiva:

È indetta la «Giornata nazionale sulle cardiopatie congenite» per il giorno 14 febbraio di ogni anno. In tale giornata, le amministrazioni pubbliche, anche in coordinamento con tutti gli enti e gli organismi interessati, promuovono l'attenzione e l'informazione sul tema delle malformazioni cardiache congenite, nell'ambito delle rispettive competenze e attraverso idonee iniziative di comunicazione e sensibilizzazione.

La presente direttiva, previa registrazione da parte della Corte dei conti, sarà pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 17 gennaio 2019

Il Presidente
del Consiglio dei ministri
CONTE

Il Ministro della salute
GRILLO

Registrata alla Corte dei conti il 18 febbraio 2019
Ufficio controllo atti P.C.M. Ministeri giustizia e affari esteri e della cooperazione internazionale, reg.ne succ. n. 447

19A01468

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELL'INTERNO

DECRETO 12 febbraio 2019.

Integrazione ai decreti 5 agosto 1986 e 23 dicembre 1986 riguardanti l'estinzione dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi, unitamente alle mense vescovili, nelle ex Diocesi di Fano, di Fossombrone, di Cagli e di Pergola.

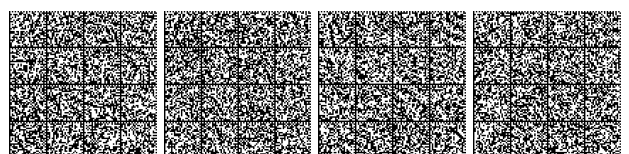
IL MINISTRO DELL'INTERNO

Visto il decreto ministeriale in data 5 agosto 1986, rettificato con decreto ministeriale in data 21 aprile 1987, relativo all'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi unitamente alla mensa vescovile nella Diocesi di Fano;

Visto il decreto ministeriale in data 23 dicembre 1986, relativo all'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi unitamente alla mensa vescovile nella Diocesi di Fossombrone;

Visto il decreto ministeriale in data 23 dicembre 1986, relativo all'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi unitamente alla mensa vescovile nella Diocesi di Cagli;

Visto il decreto ministeriale in data 23 dicembre 1986, relativo all'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi unitamente alla mensa vescovile nella Diocesi di Pergola;

Visto il provvedimento in data 14 maggio 2018 con il quale il vescovo di Fano - Fossombrone - Cagli - Pergola ha integrato gli elenchi dei benefici sopracitati;

Visto l'art. 28 della legge 20 maggio 1985, n. 222;

Decreta:

Art. 1.

Nel decreto ministeriale in data 5 agosto 1986, richiamato in premessa, relativo alla Diocesi di Fano, l'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi nella Diocesi stessa contestualmente alla nascita dell'«Istituto per il sostentamento del clero», è integrato come segue:

95. Comune di Fano - Beneficio parrocchiale di San Biagio;
96. Comune di Fano - Prebenda parrocchiale beneficio parrocchiale di Attilio;
97. Comune di Mondavio - Prebenda parrocchiale di San Pietro e Paterniano;
98. Comune di Mondavio - Beneficio parrocchiale di San Tommaso in San Michele;
99. Comune di Orciano di Pesaro (ora Terre Roveresche) - Prebenda parrocchiale di Ripoli Cavallaria;
100. Comune di Orciano di Pesaro (ora Terre Roveresche) - Prebenda parrocchiale di Santa Caterina;
101. Comune di S. Costanzo - Prebenda parrocchiale dei Santi Filippo e Giacomo alle Caminate.

Art. 2.

Nel decreto ministeriale in data 23 dicembre 1986, richiamato in premessa, relativo alla Diocesi di Fossombrone, l'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi nella Diocesi stessa contestualmente alla nascita dell'«Istituto per sostentamento del clero», è integrato come segue:

63. Comune di Fossombrone - Beneficio parrocchiale di Sant'Angelo;
64. Comune di Fratte Rosa - Beneficio parrocchiale di Santa Maria Assunta;
65. Comune di Montefelcino - Prebenda parrocchiale di San Pietro in Montefelcino;
66. Comune di Montefelcino - Beneficio parrocchiale di San Marco in Montemontanaro;
67. Comune di Sant'Ippolito - Mensa vescovile di San Cristoforo dei Finocchi.

Art. 3.

Nel decreto ministeriale in data 23 dicembre 1986, richiamato in premessa, relativo alla Diocesi di Cagli, l'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi nella Diocesi stessa contestualmente alla nascita dell'Istituto per il sostentamento del Clero, è integrato come segue:

74. Comune di Apecchio - Prebenda parrocchiale di San Benedetto in Pietragialla;
75. Comune di Cagli - Prebenda parrocchiale di San Cristoforo in Secchiano;
76. Comune di Cagli - Prebenda parrocchiale di San Giovanni in Montevasco;
77. Comune di Cagli - Prebenda parrocchiale di Santa Barbara in Monleone;
78. Comune di Cagli - Prebenda parrocchiale di Santa Maria in Serravalle;
79. Comune di Cagli - Mensa vescovile per la Parrocchia di Cerreto;
80. Comune di Piobbico - Prebenda parrocchiale di Sant'Ansovino.

Art. 4.

Nel decreto ministeriale in data 23 dicembre 1986, richiamato in premessa, relativo alla Diocesi di Pergola, l'elenco dei benefici capitolari, parrocchiali, vicariali, curati o comunque denominati, estintisi nella Diocesi stessa contestualmente alla nascita dell'«Istituto per il sostentamento del clero», è integrato come segue:

38. Comune di Pergola - Chiesa di San Vitale.

Roma, 12 febbraio 2019

Il Ministro: SALVINI

19A01399

DECRETI E DELIBERE DI ALTRE AUTORITÀ

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Slenyto», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18140/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

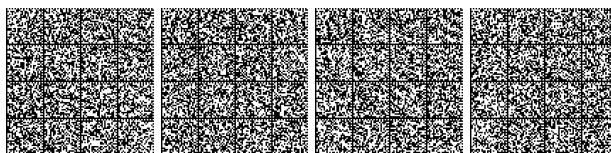
Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165/2001, è stato conferito l'incarico di direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la dott.ssa Giuseppa Pistritto, dirigente dell'Ufficio procedure centralizzate, è stata delegata dal direttore generale dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Visto il regolamento della Commissione 712/2012 di modifica del regolamento (CE) 1234/2008 del 24 novembre 2008 riguardante «La variazione dei i termini per la adozione delle decisioni della Commissione per la autorizzazione alla immissione in commercio dei farmaci per uso umano»;

Vista la notifica dell'European medicine agency del 14 novembre 2018 di approvazione della variazione EMEA/H/C/004425/IB/001 con la quale ai sensi dell'art. 15 del regolamento europeo n. 1234/2008 la Agenzia europea del farmaco ha dato opinione favorevole alla suindicata variazione di autorizzazione della nuova confezione europea EU/1/18/1318/005;

Vista la istanza della azienda titolare pervenuta a questa agenzia il 5 dicembre 2018 P/134499-A con la quale viene richiesta la autorizzazione alla immissione in commercio della nuova confezione del farmaco «Slenyto» approvata con procedura centralizzata EMEA/H/C/004425/IB/001;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifico (CTS) di AIFA in data 14-16 gennaio 2019;

Determina:

Nelle more della pubblicazione nella Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea, la nuova confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

SLENYTO

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata classe «C(nn)», dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory,* il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe «C(nn)» di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 18 febbraio 2019

Il dirigente: PISTRITTO

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe «C(nn)») dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni.

SLENYTO

Codice ATC - principio attivo: N05CH01 - melatonina.

Titolare: Rad Neurim Pharmaceuticals Eec Limited.

Cod. procedura: EMEA/H/C/004425/IB/001.

Indicazioni terapeutiche.

«Slenyto» è indicato per il trattamento dell'insonnia nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 2 e i 18 anni affetti da Disturbi dello Spettro Autistico (DSA) e/o sindrome di Smith-Magenis, laddove le misure di igiene del sonno non siano state sufficienti.

Modo di somministrazione.

Uso orale.

Le compresse devono essere deglutite intere. La compressa non deve essere frazionata, frantumata o masticata in quanto ciò comporterebbe la perdita delle proprietà di rilascio prolungato.

Le compresse possono essere introdotte in alimenti quali yogurt, succo d'arancia o gelato per facilitarne la deglutizione e migliorare l'aderenza alla terapia. Qualora le compresse vengano mescolate con cibi o bevande, devono essere assunte immediatamente e la miscela non deve essere conservata.

Confezioni autorizzate: EU/1/18/1318/005 A.I.C.: 047187051 /E in base 32: 1F013C - 1 mg - compressa a rilascio prolungato, uso orale, blister (PVC/PVDC/ALU), 30 compresse.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - neuropsichiatra infantile (RRL).

19A01323

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Benepali», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18142/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del Regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la dott.ssa Giuseppa Pistritto, dirigente dell'Ufficio procedure centralizzate, è stata delegata dal direttore generale dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 27 dicembre 2018 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 novembre al 30 novembre 2018 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Viste le lettere dell'Ufficio misure di gestione del rischio (del 20 giugno 2017 protocollo MGR/64655/P che aggiorna la precedente lettera di approvazione del 15.4.2016 P/39858) con le quali sono state autorizzate i materiali educazionali e relativi aggiornamenti del prodotto medicinale «Benepali» (etanercept);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifico (CTS) di AIFA in data 14 - 16 gennaio 2019;

Determina:

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

BENEPALI

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata classe «C(nn)», dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory,* il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge 189/2012, la collocazione nella classe «C(nn)» di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 18 febbraio 2019

Il dirigente: PISTRITTO

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe «C(nn)») dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle Decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni.

BENEPALI;

codice ATC - principio attivo: L04AB01 - etanercept;

titolare: Samsung Bioepis NL B.V.;

cod. procedura: EMEA/H/C/4007/IB/28/G;

GUUE 27 dicembre 2018.

— Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche.

Artrite reumatoide

«Benepali» in associazione con metotressato è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide in fase attiva da moderata a grave negli adulti quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia, metotressato incluso (a meno che controindicato) è risultata inadeguata.

«Benepali» può essere utilizzato in monoterapia in caso di intolleranza al metotressato o quando il trattamento continuo con il metotressato è inappropriato.

«Benepali» è indicato anche nel trattamento dell'artrite reumatoide grave, attiva e progressiva negli adulti non trattati precedentemente con metotressato.

«Benepali», da solo o in associazione con metotressato, ha dimostrato di ridurre il tasso di progressione del danno delle articolazioni, come misurato radiograficamente, e di migliorare la funzione fisica.

Artrite idiopatica giovanile

trattamento della poliartrite (positiva o negativa al fattore reumatoide) e dell'oligoartrite estesa in bambini e adolescenti a partire dai 2 anni d'età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato;

trattamento dell'artrite psoriasica in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, al metotressato;

trattamento dell'artrite correlata ad entesite in adolescenti a partire dai 12 anni di età che hanno mostrato una risposta inadeguata, o che sono risultati intolleranti, alla terapia convenzionale.

Etanercept non è stato studiato su bambini di età inferiore ai 2 anni.

Artrite psoriasica

trattamento dell'artrite psoriasica in fase attiva e progressiva negli adulti, quando la risposta ai farmaci antireumatici modificanti la malattia è risultata inadeguata. Etanercept ha dimostrato di migliorare la funzione fisica in pazienti con artrite psoriasica, e di ridurre il tasso di progressione del danno periferico alle articolazioni come da rilevazioni ai raggi X in pazienti con sottotipi simmetrici poliarticolari della malattia.

Spondiloartrite assiale

Spondilite anchilosante: trattamento della spondilite anchilosante grave in fase attiva negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata alla terapia convenzionale.

Spondiloartrite assiale non radiografica: trattamento della spondiloartrite assiale non radiografica grave, con segni obiettivi di infiammazione come indicato da valori elevati di proteina C reattiva (PCR) e/o evidenza alla risonanza magnetica (RM), negli adulti che hanno avuto una risposta inadeguata ai farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS).

Psoriasi a placche

trattamento della psoriasi a placche da moderata a grave negli adulti che non hanno risposto, o presentano una controindicazione, o sono intolleranti ad altre terapie sistemiche, inclusi ciclosporina, metotressato o psoralene e luce ultravioletta A (PUVA) (vedere paragrafo 5.1).

Psoriasi pediatrica a placche

trattamento della psoriasi a placche cronica grave nei bambini ed adolescenti a partire da 6 anni d'età che non sono controllati in maniera adeguata da altre terapie sistemiche o fototerapie o che sono intolleranti ad esse.

Modo di somministrazione.

Il trattamento con «Benepali» deve essere iniziato e seguito da un medico specialista con esperienza nella diagnosi e nel trattamento dell'artrite reumatoide, dell'artrite idiopatica giovanile, dell'artrite psoriasica, della spondilite anchilosante, della spondiloartrite assiale non radiografica, della psoriasi a placche o della psoriasi pediatrica a placche. I pazienti trattati con «Benepali» devono essere provvisti della Scheda di allerta per il paziente.

«Benepali» è disponibile in dosaggi da 25 e 50 mg.

«Benepali» è per uso sottocutaneo (vedere paragrafo 6.6).

Istruzioni dettagliate per la somministrazione sono fornite nel foglio illustrativo, paragrafo 7, Istruzioni per l'uso".

Confezioni autorizzate:

EU/1/15/1074/006 - A.I.C. 044691069/E in base 32: 1BMVMX - 25 mg - soluzione iniettabile, uso sottocutaneo, siringa preriempita - 0,51 ml (50 mg/ml) - 8 (2 x 4) siringhe preriempite (confezione multipla);

EU/1/15/1074/007 - A.I.C. 044691071/E in base 32: 1BMVMZ - 25 mg - soluzione iniettabile, uso sottocutaneo, siringa preriempita - 0,51 ml (50 mg/ml) - 24 (6 x 4) siringhe preriempite (confezione multipla).

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti definiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro sei mesi successivi all'autorizzazione.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio.

1. Prima della distribuzione commerciale in ogni stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità competente dello stato membro il materiale formativo finale, comprendente informazioni per tutti gli operatori sanitari che potrebbero prescrivere il prodotto sull'uso corretto e sicuro della penna preriempita/delle siringhe preriempite e l'avvertenza che il prodotto non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg, nonché una scheda di allerta per il paziente da consegnare ai pazienti che usano «Benepali».

2. Il materiale formativo destinato agli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

guida didattica per facilitare l'addestramento del paziente all'uso sicuro della penna preriempita/delle siringhe preriempite;

un kit dimostrativo senza ago;

materiale informativo che ricordi agli operatori sanitari che «Benepali» non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg;

istruzioni da consegnare ai pazienti.

3. La scheda di allerta per il paziente deve contenere i seguenti elementi chiave per i pazienti trattati con «Benepali»:

il rischio di infezioni opportunistiche e tubercolosi (TB);

il rischio di insufficienza cardiaca congestizia (Congestive Heart Failure, *CHF)*;

«Benepali» non è destinato all'uso nei bambini e negli adolescenti con peso corporeo inferiore a 62,5 kg.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, dermatologo, internista (RRL).

19A01324

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Bortezomib Accord», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18147/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la dott.ssa Giuseppa Pistritto, dirigente dell'Ufficio procedure centralizzate, è stata delegata dal direttore generale dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 29 giugno 2018 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 maggio al 31 maggio 2018 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Viste le lettere dell'Ufficio di farmacovigilanza del 23 maggio 2017 (protocollo MGR/53120/P) e del 28 gennaio 2019 protocollo MGR/9661/P di integrazione) con le quali è stato autorizzato il materiale educazionale del prodotto medicinale «Bortezomib Accord» (bortezomib);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifico (CTS) di AIFA in data 9-11 luglio 2018;

Determina:

La confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

BORTEZOMIB ACCORD

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata classe «C(nn)», dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA

- Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory,* il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/equivalente/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe «C(nn)» di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 18 febbraio 2019

Il dirigente: PISTRITTO

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe «C(nn)») dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni.

BORTEZOMIB ACCORD;

codice ATC - principio attivo: L01XX32 - bortezomib;

titolare: Accord Healthcare Limited;

cod. procedura: EMEA/H/C/3984/X/8;

GUUE 29 giugno 2018.

Indicazioni terapeutiche.

«Bortezomib Accord» in monoterapia o in associazione con doxorubicina liposomiale pegilata o desametasone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo in progressione che abbiano già ricevuto almeno una precedente linea di trattamento e che siano già stati sottoposti o non siano candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

«Bortezomib Accord» in associazione con melfalan e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato non eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

«Bortezomib Accord» in associazione con desametasone o con desametasone e talidomide è indicato per il trattamento di induzione di pazienti adulti con mieloma multiplo precedentemente non trattato eleggibili a chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

«Bortezomib Accord» in associazione con rituximab, ciclofosfamide, doxorubicina e prednisone è indicato per il trattamento di pazienti adulti con linfoma mantellare precedentemente non trattato non candidabili a trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

Modo di somministrazione.

Il trattamento con «Bortezomib Accord» deve essere iniziato sotto la supervisione di un medico con esperienza nel trattamento dei pazienti con tumore, tuttavia «Bortezomib Accord» può essere somministrato da un operatore sanitario esperto nell'uso di agenti chemioterapici. «Bortezomib Accord» deve essere ricostituito da un operatore sanitario (vedere paragrafo 6.6).

«Bortezomib Accord» 1 mg polvere per soluzione iniettabile è utilizzabile solo per la somministrazione endovenosa.

«Bortezomib Accord» 3,5 mg polvere per soluzione iniettabile è utilizzabile per la somministrazione endovenosa o sottocutanea.

«Bortezomib Accord» non deve essere somministrato per altre vie. La somministrazione intratecale ha causato morte.

Iniezione endovenosa

La soluzione ricostituita di Bortezomib Accordè somministrata per via endovenosa in bolo della durata di 3-5 secondi, mediante un catetere endovenoso periferico o centrale, seguita da un lavaggio con una soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%). Devono trascorrere almeno 72 ore tra due dosi consecutive di «Bortezomib Accord».

Iniezione sottocutanea

Bortezomib Accordè somministrato per via sottocutanea nelle cosce (destra o sinistra) o nell'addome (destro o sinistro). La soluzione deve essere iniettata sottocute con un angolo di 45-90°.

I siti di iniezione devono essere cambiati a rotazione nelle successive iniezioni.

Se si manifestano delle reazioni nel sito di iniezione dopo la somministrazione sottocutanea di «Bortezomib Accord», può essere somministrata per via sottocutanea una soluzione meno concentrata di «Bortezomib Accord» (Bortezomib Accord 3,5 mg ricostituito ad 1 mg/ml invece di 2,5 mg/ml) o è raccomandato il passaggio alla somministrazione per via endovenosa.

Quando «Bortezomib Accord» è somministrato in associazione ad altri medicinali, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di questi medicinali per le istruzioni relative alla somministrazione.

Confezioni autorizzate: EU/1/15/1019/002 A.I.C.: 044378026 /E in base 32: 1BB9XB - 1 mg - polvere per soluzione iniettabile, uso endovenoso - flaconcino (vetro) - 1 flaconcino.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107 quater, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

In ogni Stato Membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del materiale educazionale.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio garantisce che tutti gli operatori sanitari potenzialmente in grado di prescrivere, dispensare, manipolare o somministrare «Bortezomib Accord» siano forniti del materiale educazionale.

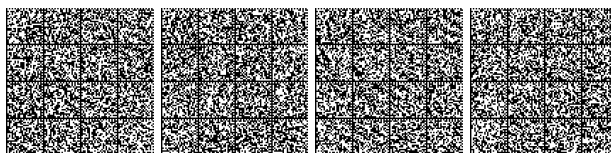
Il materiale educazionale deve contenere quanto segue:

riassunto delle caratteristiche del prodotto;

informazioni sulla ricostituzione, sul dosaggio e sulla somministrazione;

poster sulla modalità di ricostituzione;

regolo per il calcolo della dose;

rappresentazione grafica dei regimi di induzione al trapianto.

Le informazioni sulla ricostituzione, sul dosaggio e sulla somministrazione devono contenere i seguenti elementi chiave:

l'avviso che «Bortezomib Accord» 3,5 mg può essere somministrato sia per via endovenosa sia per via sottocutanea, mentre Bortezomib Accord 1 mg può essere somministrato solo per via endovenosa;

i differenti requisiti di ricostituzione per l'uso endovenoso o sottocutaneo;

istruzioni sul dosaggio ed esempi su come calcolare l'area della superficie corporea (BSA) di un paziente e il volume di «Bortezomib Accord» ricostituito richiesto (sia per uso endovenoso che sottocutaneo) (fare riferimento al Regolo per il calcolo della dose);

consigli sul metodo di somministrazione sia per l'uso endovenoso sia per l'uso sottocutaneo, inclusa la necessità di cambiare a rotazione il sito di iniezione per l'uso sottocutaneo;

le precauzioni per la conservazione della soluzione ricostituita;

i potenziali rischi di errori di somministrazione tra cui sovradosaggio, sottodosaggio e l'avviso che la somministrazione intratecale involontaria ha provocato decessi;

la necessità di segnalare ogni evento avverso o errore terapeutico verificatosi durante la somministrazione di «Bortezomib Accord».

Il poster sulla modalità di ricostituzione deve contenere i seguenti elementi chiave:

i differenti requisiti di ricostituzione per l'uso endovenoso o sottocutaneo di Bortezomib Accord 3,5mg;

la necessità di manipolare il medicinale in ambiente sterile;

le precauzioni per la conservazione della soluzione ricostituita;

consigli su come ridurre il rischio di confondere le siringhe ricostituite per l'uso endovenoso e sottocutaneo;

l'avviso che «Bortezomib Accord» è destinato solo per le iniezioni endovenose o sottocutanee e che non sono consentite altre vie di somministrazione;

«Bortezomib Accord» 1 mg può essere somministrato solo per via endovenosa;

la necessità di segnalare ogni evento avverso o errore terapeutico verificatosi durante la somministrazione di «Bortezomib Accord».

Il Regolo per il calcolo della dose deve contenere i seguenti elementi chiave:

uno strumento per calcolare la dose che permetta ai medici prescrittori di inserire l'altezza e il peso del paziente al fine di ottenere il calcolo dell'area della superficie corporea e quindi di determinare la dose appropriata di «Bortezomib Accord»;

i differenti requisiti di ricostituzione per l'uso endovenoso e sottocutaneo di «Bortezomib Accord» 3,5mg;

istruzioni sul dosaggio ed esempi su come calcolare l'area della superficie corporea del paziente ed il volume di «Bortezomib Accord» ricostituito richiesto (sia per uso endovenoso che sottocutaneo).

La rappresentazione grafica dei regimi di induzione al trapianto deve contenere i seguenti elementi chiave:

istruzioni per la prescrizione e la somministrazione, inclusi la durata e il numero dei cicli, ciò al fine di minimizzare il rischio di errori terapeutici e di dispensazione potenzialmente indotti dall'esistenza di due differenti regimi di associazione di bortezomib nell'induzione al trapianto («Bortezomib Accord» più desametasone e «Bortezomib Accord» più desametasone e talidomide);

comunicazione per ricordare che i pazienti che ricevono «Bortezomib Accord» in associazione con talidomide devono aderire al programma di prevenzione della gravidanza di talidomide, con riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di talidomide per informazioni aggiuntive.

Regime di prescrizione: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, utilizzabile esclusivamente in ambiente ospedaliero o in struttura ad esso assimilabile (OSP).

19A01325

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir Disoproxil Zentiva», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18157/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la dott.ssa Giuseppa Pistritto, dirigente dell'Ufficio procedure centralizzate, è stata delegata dal direttore generale dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 27 dicembre 2018 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1 novembre al 30 novembre 2018 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Viste le lettere dell'Ufficio misure di gestione del rischio (del 19 settembre 2018 protocollo MGR/103557/P che aggiorna la precedente lettera di approvazione del 26 gennaio 2018 P/8577) con le quali sono state autorizzati i materiali educazionali e relativi aggiornamenti del prodotto medicinale «Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir DISOPROXIL Zentiva»;

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifico (CTS) di AIFA in data 14-16 gennaio 2019;

Determina:

La confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

EFAVIRENZ/EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA

descritta in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata classe «C(nn)», dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Il titolare dell'A.I.C. del farmaco generico/equivalente/biosimilare è esclusivo responsabile del pieno rispetto dei diritti di proprietà industriale relativi al medicinale di riferimento e delle vigenti disposizioni normative in materia brevettuale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe «C(nn)» di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 18 febbraio 2019

Il dirigente: PISTRITTO

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge 189/2012, in apposita sezione (denominata classe «C(nn)») dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni.

EFAVIRENZ/EMTRICITABINA/TENOFOVIR DISOPROXIL ZENTIVA;

codice ATC - principio attivo: J05AR06 - emtricitabina, tenofovir disoproxil ed efavirenz;

titolare: Zentiva, K.S.;

cod. procedura: EMEA/H/C/4250/IB/1;

GUUE 27 dicembre 2018.

Indicazioni terapeutiche.

Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva è una combinazione a dose fissa di efavirenz, emtricitabina e tenofovir disoproxil. È indicato per il trattamento dell'infezione da virus dell'immunodeficienza umana di tipo 1 (HIV-1) negli adulti di età pari o superiore ai 18 anni con soppressione virologica a livelli di HIV-1 RNA <50 copie/ml per più di tre mesi con la terapia antiretrovirale di combinazione in corso. I pazienti non devono aver manifestato fallimenti virologici con qualsiasi terapia antiretrovirale precedente e prima dell'inizio del primo regime antiretrovirale non devono essere stati portatori di ceppi virali con mutazioni conferenti resistenza significativa ad uno qualsiasi dei tre componenti contenuti in Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

La dimostrazione dei benefici dell'associazione efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil è principalmente basata sui dati a 48 settimane di uno studio clinico nel quale pazienti con soppressione virologica stabile in terapia antiretrovirale di combinazione sono passati al trattamento con efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil (vedere paragrafo 5.1). Non sono attualmente disponibili dati derivati da studi clinici con l'associazione efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in pazienti non pretrattati o in pazienti intensamente pretrattati.

Non sono disponibili dati che supportino l'uso dell'associazione efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil in combinazione con altri antiretrovirali.

Modo di somministrazione.

La terapia deve essere avviata da un medico con esperienza nel campo dell'infezione da HIV.

Le compresse di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva devono essere inghiottite intere con acqua, una volta al giorno.

Confezioni autorizzate:

EU/1/17/1210/002 - A.I.C. 045495025/E in base 32: 1CDDRK - 600 mg - 200 mg - 245 mg - compressa rivestita con film - uso orale - flacone (HDPE) - 90 (3x30) compresse.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio: il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che tutti i medici che potrebbero prescrivere/usare Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva siano dotati di un pacchetto informativo per il medico contenente quanto segue:

riassunto delle caratteristiche del prodotto 49;

opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni, che includa un regolo calcolatore per la clearance della creatinina.

L'opuscolo educativo sugli effetti dell'HIV a carico dei reni deve contenere i seguenti messaggi chiave:

Il rischio di malattie renali nei pazienti infetti da HIV è maggiore in caso di assunzione di prodotti contenenti tenofovir disoproxil, come Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva.

L'uso di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva non è raccomandato nei pazienti con moderata o grave compromissione renale (clearance della creatinina < 50 ml/min).

L'uso di Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva deve essere evitato con l'uso concomitante o recente di medicinali nefrotossici. Se Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva è usato insieme a medicinali nefrotossici, la funzione renale deve essere monitorata con attenzione in base allo schema raccomandato.

Prima di iniziare il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva si deve valutare la funzione renale basale dei pazienti.

È importante monitorare regolarmente la funzione renale durante il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva.

Schema raccomandato di monitoraggio della funzione renale tenendo conto della presenza o dell'assenza di fattori di rischio aggiuntivi di compromissione renale.

Se il fosfato sierico è < 1,5 mg/dl o se la clearance della creatinina diminuisce durante la terapia a valori < 50 ml/min, la funzione renale deve essere valutata nuovamente entro una settimana. Il trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva deve essere interrotto nei pazienti con valori confermati di clearance della creatinina < 50 ml/min o con decrementi del fosfato sierico a < 1,0 mg/dl. L'interruzione del trattamento con Efavirenz/Emtricitabina/Tenofovir disoproxil Zentiva deve essere presa in considerazione anche in caso di declino progressivo della funzione renale qualora non sia stata identificata alcuna altra causa.

Istruzioni sull'uso del regolo calcolatore per la clearance della creatinina.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - infettivologo (RNRL).

19A01326

DETERMINA 18 febbraio 2019.

Classificazione del medicinale per uso umano «Gilenya», ai sensi dell'articolo 12, comma 5, del decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158 convertito nella legge 8 novembre 2012, n. 189. (Determina n. 18162/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8 comma 10 lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245 recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni dalla legge 8 novembre 2012 n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della

Direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal Consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministr finanze, della cui o della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di Direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la dott.ssa Giuseppa Pistritto, dirigente dell'Ufficio procedure centralizzate, è stata delegata dal direttore generale dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell' 8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 27 dicembre 2018 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre al 30 novembre 2018 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio misure di gestione del rischio del 24 ottobre 2018 protocollo MGR/117111/P di approvazione del materiale educazionale del prodotto medicinale «Gilenya» (fingolimod);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico-scientifico (CTS) di AIFA in data 14-16 gennaio 2019;

Determina:

Le confezioni del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredate di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura:

GILENYA

descritte in dettaglio nell'Allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, sono collocate in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012 n. 189, denominata classe «C(nn)», dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA - Settore HTA ed economia del farmaco - il prezzo *ex factory,* il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe «C(nn)» di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 18 febbraio 2019

Il dirigente: PISTRITTO

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe «C(nn)») dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli Allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni.

GILENYA;

codice ATC - principio attivo: L04AA27 - fingolimod;

titolare: Novartis Europharm Limited;

cod. procedura: EMEA/H/C/2202/X/44.

GUUE 27 dicembre 2018.

— Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche.

«Gilenya» è indicato in monoterapia, come farmaco modificante la malattia, nella sclerosi multipla recidivante-remittente ad elevata attività nei seguenti gruppi di pazienti adulti e di pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre:

pazienti con malattia ad elevata attività nonostante un ciclo terapeutico completo ed adeguato con almeno una terapia disease modifying (vedere paragrafi 4.4 e 5.1 per le eccezioni e le informazioni sui periodi di washout)

oppure

pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente severa ad evoluzione rapida, definita da due o più recidive disabilitanti in un anno, e con 1 o più lesioni captanti gadolinio alla RM cerebrale o con un aumento significativo del carico lesionale in T2 rispetto ad una precedente RM effettuata di recente.

Modo di somministrazione.

Il trattamento deve essere iniziato e supervisionato da un medico esperto nella sclerosi multipla.

Questo medicinale è per uso orale.

Confezioni autorizzate:

EU/1/11/677/007 - A.I.C. 040949075/E in base 32: 171PBM - 0,25 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC/PVDC/ALU), scatola - 7x1 capsule (dose unitaria);

EU/1/11/677/008 - A.I.C. 040949087/E in base 32: 171PBZ - 0,25 mg - capsula rigida - uso orale - blister (PVC/PVDC/ALU), scatola - 28 capsule.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR): i requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP): il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio: prima della commercializzazione di «Gilenya» il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio in ciascun Stato membro deve concordare con l'Autorità nazionale competente il contenuto e il formato del programma educazionale, inclusi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma.

Il titolare della autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che in ciascun Stato membro dove «Gilenya» è commercializzato, tutti i medici che intendono prescrivere «Gilenya» siano forniti di un pacchetto informativo per il medico aggiornato contenente i seguenti elementi:

1. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP);

2. Checklist per il medico per i pazienti adulti e pediatrici da considerare prima della prescrizione di «Gilenya», incluse le informazioni sul programma intensivo di monitoraggio delle gravidanze (Pregnancy outcomes Intensive Monitoring Program) e sul registro delle gravidanze (Fingolimod Pregnancy Exposure Registry) che si verificano nelle pazienti esposte a fingolimod;

3. Promemoria da fornire a tutti i pazienti, ai loro genitori (o ai rappresentanti legali) e alle persone che assistono.

Check list per il medico.

La checklist per il medico deve contenere i seguenti messaggi chiave: requisiti per il monitoraggio all'inizio del trattamento:

Prima della prima dose.

Eseguire un elettrocardiogramma basale prima della prima dose di «Gilenya»;

Misurare la pressione arteriosa prima della prima dose di «Gilenya»;

Eseguire un esame della funzionalità epatica (entro sei mesi) prima di iniziare il trattamento;

Predisporre una visita oftalmologica prima di iniziare il trattamento con «Gilenya» per i pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

Fino a 6 ore dopo la prima dose.

Monitorare il paziente per 6 ore dopo la somministrazione della prima dose di «Gilenya» per verificare l'insorgenza di segni e sintomi di bradicardia, compresi il controllo ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Si raccomanda il monitoraggio elettrocardiografico continuo (in tempo reale);

Eseguire un elettrocardiogramma alla fine del periodo di 6 ore di monitoraggio.

*Dalla 6*a *all'8*a *ora dopo la prima dose.*

Se, al termine delle 6 ore, la frequenza cardiaca raggiunge il valore minimo dopo la somministrazione della prima dose, prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca almeno per altre 2 ore e fino a quando la frequenza cardiaca non aumenti nuovamente.

Raccomandazioni per la ripresa della terapia con «Gilenya» dopo interruzione del trattamento: si raccomanda di eseguire lo stesso monitoraggio previsto all'inizio del trattamento dopo la prima dose quando il trattamento viene interrotto per:

uno o più giorni durante le prime 2 settimane di trattamento;

più di 7 giorni durante la terza e la quarta settimana di trattamento;

più di 2 settimane dopo almeno 1 mese di trattamento.

Raccomandazioni per il monitoraggio sino al mattino successivo dopo la prima dose (o nel caso in cui si riprende il trattamento dopo interruzione ed è richiesto il monitoraggio come dopo la prima dose):

Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti che richiedono un intervento farmacologico durante il monitoraggio all'inizio o alla ripresa del trattamento. Dopo la somministrazione della seconda dose di «Gilenya» ripetere quanto previsto per il monitoraggio dopo la prima dose;

Prolungare il monitoraggio della frequenza cardiaca in una struttura ospedaliera almeno sino al mattino successivo e fino a risoluzione delle anomalie rilevate nei pazienti:

con blocco atrio-ventricolare di terzo grado che si verifica in qualsiasi momento;

che al termine delle 6 ore presentano:

a. frequenza cardiaca <45 bpm, <55 bpm nei pazienti pediatrici dai 12 anni di età e oltre, o <60 bpm nei pazienti pediatrici di età compresa tra 10 anni e meno di 12 anni di età;

b. blocco atrio-ventricolare di secondo grado di nuova insorgenza o di grado superiore;

c. intervallo QTc ≥ 500 msec.

«Gilenya» è controindicato nei pazienti con:

sindrome da immunodeficienza diagnosticata;

pazienti che presentano un aumentato rischio di infezioni opportunistiche, fra cui i pazienti immunocompromessi (inclusi quelli correntemente trattati con terapie immunosoppressive o quelli immunocompromessi da terapie precedenti);

infezioni attive gravi, infezioni croniche attive (epatite, tubercolosi);

tumori maligni in fase attiva diagnosticati;

severa compromissione epatica (Child-Pugh classe «C»);

nei precedenti sei mesi, infarto del miocardio (IM), angina pectoris instabile, ictus/attacco ischemico transitorio (TIA), insufficienza cardiaca scompensata (che richiede trattamento ospedaliero), o insufficienza cardiaca di classe III/IV secondo la classificazioner New York Heart Association (NYHA);

gravi aritmie cardiache che richiedono un trattamento antiaritmico con medicinali antiaritmici di classe Ia o classe III;

blocco atrio-ventricolare (AV) di secondo grado tipo Mobitz II o blocco AV di terzo grado o sindrome del nodo del seno, se non sono portatori di un pacemaker;

pazienti con un intervallo QTc basale ≥500 msec;

ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

«Gilenya» non è raccomandato nei pazienti con:

blocco seno-atriale;

prolungamento del tratto QTc >470 msec (donne adulte), QTc >460 msec (bambine) o >450 msec (uomini adulti e bambini);

storia di arresto cardiaco;

severa apnea;

storia di bradicardia sintomatica;

storia di sincope ricorrente;

ipertensione non controllata.

Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con «Gilenya» in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per definire il monitoraggio adeguato. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

«Gilenya» non è raccomandato in pazienti già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca. Se si prende in considerazione di iniziare il trattamento con «Gilenya» in questi pazienti, i benefici attesi devono essere superiori ai rischi potenziali e si deve consultare un cardiologo per valutare il passaggio ad altri medicinali che non riducano la frequenza cardiaca o, qualora non fosse possibile, per valutare un adeguato monitoraggio. Si raccomanda di prolungare il monitoraggio almeno sino al mattino successivo.

«Gilenya» riduce la conta dei linfociti ematici periferici. Si deve controllare in tutti i pazienti la conta dei linfociti periferici prima di iniziare (entro sei mesi o dopo l'interruzione della precedente terapia) il trattamento con «Gilenya» e monitorarla durante il trattamento. Si deve interrompere il trattamento se la conta dei linfociti è confermata essere <0,2x109/L. Si deve somministrare la dose approvata di 0,5 mg una volta al giorno (o di 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo di ≤40 *kg)* alla ripresa del trattamento con «Gilenya». Non sono stati approvati altri schemi posologici.

«Gilenya» ha un effetto immunosoppressivo che predispone i pazienti ad un rischio di infezione, comprese le infezioni opportunistiche che possono essere fatali, e ad aumenti del rischio di sviluppare linfomi (incluso micosi fungoide) e altri tumori maligni, in particolare quelli della pelle. La sorveglianza deve includere vigilanza per i tumori della cute e la micosi fungoide. I medici devono attentamente controllare i pazienti, specialmente quelli con condizioni concomitanti o fattori noti, come una terapia immunosoppressiva precedente. Se si sospetta questo rischio, il medico deve considerare l'interruzione del trattamento su base individuale.

Si deve posticipare l'inizio del trattamento nei pazienti con severe infezioni in corso fino alla guarigione. Si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento in caso di gravi infezioni. Terapie anti-neoplastiche, immunomodulatorie o immunosoppressive non devono essere somministrate in concomitanza a causa del rischio di effetti additivi sul sistema immunitario. Per lo stesso motivo, la decisione di somministrare in concomitanza trattamenti prolungati a base di corticosteroidi deve essere presa dopo attenta valutazione.

Si raccomanda vigilanza per il carcinoma basocellulare e altri tumori cutanei tra cui il melanoma maligno, il carcinoma a cellule squamose, il sarcoma di Kaposi e il carcinoma a cellule di Merckel mediante l'esame della cute prima dell'inizio del trattamento e successivamente ogni 6-12 mesi tenendo in considerazione il giudizio clinico. I pazienti devono rivolgersi ad un dermatologo in caso di lesioni sospette. Ai pazienti deve essere sconsigliata l'esposizione alla luce solare senza protezione. Questi pazienti non devono ricevere una concomitante fototerapia con raggi UV-B o fotochemioterapia con PUVA.

Si devono istruire i pazienti a segnalare immediatamente al medico i segni e i sintomi di infezione durante la terapia con «Gilenya» e nei due mesi successivi all'interruzione del trattamento.

Si deve sottoporre il paziente con sintomi e segni compatibili con la meningite criptococcica ad una tempestiva valutazione diagnostica; se diagnosticata, deve essere iniziato un trattamento appropriato.

Segnalazioni di meningite criptococcica (talvolta fatale) sono state ricevute dopo circa 2-3 anni di trattamento, sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.

I medici devono prestare attenzione ai sintomi clinici o a riscontri da RM indicativi di PML. In caso di sospetta PML, si deve sospendere il trattamento con «Gilenya» fino a quando la PML non sia stata esclusa.

Casi di PML si sono verificati dopo circa 2-3 anni di trattamento in monoterapia sebbene una relazione precisa con la durata del trattamento non sia nota.

Raccomandazioni specifiche in merito alle vaccinazioni per i pazienti che iniziano o sono già in trattamento con «Gilenya». Controllare il titolo anticorpale contro il virus varicella-zoster (VZV) nei pazienti senza storia di varicella confermata da un medico o di documentazione che attesti che sia stato effettuato un ciclo vaccinale completo contro la varicella. Se negativo, si raccomanda un ciclo vaccinale completo contro la varicella e l'inizio del trattamento deve essere posticipato di 1 mese per permettere alla vaccinazione di essere pienamente efficace.

Nell'esperienza postmarketing è stata riportata infezione da papilloma virus umano (HPV), inclusi papilloma, displasia, condilomi e cancro correlato a HPV. Si raccomanda ai pazienti lo screening per il cancro, incluso il Pap test, e la vaccinazione contro i tumori correlati a HPV, come da standard di cura.

Si deve considerare una valutazione oftalmologica completa:

3-4 mesi dopo l'inizio della terapia con «Gilenya» per identificare precocemente i disturbi visivi dovuti all'edema maculare causato dal medicinale;

durante il trattamento con «Gilenya» nei pazienti con diabete mellito o con storia di uveite.

«Gilenya» è teratogenico. Pertanto le donne potenzialmente fertili, incluse le adolescenti, devono evitare una gravidanza durante il trattamento con «Gilenya»; un risultato negativo al test di gravidanza deve essere confermato prima di iniziare il trattamento e deve essere ripetuto ad intervalli appropriati.

Le donne potenzialmente fertili, comprese le adolescenti, i loro genitori (o legali rappresentanti) e le persone che assistono devono essere informati dei gravi rischi di «Gilenya» per il feto. Si deve raccomandare l'uso di misure contraccettive efficaci durante la terapia e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento.

Durante il trattamento, le donne non devono iniziare una gravidanza. Il trattamento deve essere interrotto se una paziente inizia una gravidanza.

La funzionalità epatica deve essere controllata dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con «Gilenya» e in seguito periodicamente; si deve somministrare la dose giornaliera approvata di 0,5 mg (o 0,25 mg una volta al giorno nei pazienti pediatrici di 10 anni di età e oltre con un peso corporeo ≤40 *kg)*. Non sono stati approvati altri schemi posologici.

Nell'esperienza post marketing, raramente sono state osservate severe esacerbazioni della malattia in alcuni pazienti che avevano interrotto il trattamento con fingolimod. La possibilità di un ritorno di malattia con attività eccezionalmente elevata deve essere tenuta in considerazione.

Sono stati riportati casi di crisi convulsive, incluso lo stato epilettico. I medici devono prestare attenzione alle crisi convulsive, specialmente in quei pazienti con condizioni sottostanti o con storia pregressa o storia familiare di epilessia.

I medici devono rivalutare annualmente in ogni paziente, specialmente nei pazienti pediatrici, il beneficio del trattamento con «Gilenya» verso il rischio.

I medici devono fornire ai pazienti/genitori/persone che assistono il promemoria per il paziente/genitori/persone che assistono.

Il profilo di sicurezza nei pazienti pediatrici è simile a quello osservato negli adulti e pertanto le avvertenze e precauzioni per gli adulti si applicano anche ai pazienti pediatrici.

In particolare per i pazienti pediatrici, i medici devono anche:

valutare lo stadio di Tanner e misurare altezza e peso come da standard di cura;

effettuare il monitoraggio cardiovascolare;

prendere precauzioni quando si somministra la prima dose / i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 a 0,5 mg, a causa del potenziale di bradiaritmia;

monitorare il paziente per segni e sintomi di depressione e ansia;

sottolineare al paziente l'aderenza al trattamento e l'uso improprio, in particolare sull'interruzione del trattamento e l'importanza di ripetere il monitoraggio cardiovascolare;

sottolineare gli effetti immunosoppressivi di «Gilenya»;

considerare un ciclo vaccinale completo prima dell'inizio del trattamento con «Gilenya»;

fornire una guida sul monitoraggio delle crisi convulsive.

Promemoria per il paziente / genitore / persona che assiste.

Il promemoria per il paziente/genitore/ persona che assiste deve contenere i seguenti messaggi chiave:

i pazienti devono avere un elettrocardiogramma e una misurazione della pressione arteriosa prima della somministrazione della prima dose di «Gilenya»;

la frequenza cardiaca dove essere monitorata per 6 o più ore dopo la somministrazione della prima dose di «Gilenya», compresi controlli ad ogni ora del battito e della pressione arteriosa. Durante le prime

6 ore i pazienti possono essere sottoposti ad un monitoraggio elettrocardiografico continuo. Un elettrocardiogramma deve essere eseguito al termine delle 6 ore e, in alcuni casi, il monitoraggio può richiedere la permanenza in ospedale sino al mattino successivo;

i pazienti devono rivolgersi al medico in caso di interruzione del trattamento in quanto, a seconda della durata dell'interruzione e della durata del trattamento (tempo trascorso tra l'inizio del trattamento e la sua interruzione), può essere necessario ripetere il monitoraggio come previsto dopo la prima dose di «Gilenya»;

i pazienti devono segnalare immediatamente i sintomi di una bassa frequenza cardiaca (come capogiri, vertigini, nausea o palpitazioni) dopo la somministrazione della prima dose di «Gilenya»;

«Gilenya» non è raccomandato in pazienti con malattia cardiaca o in pazienti che sono già in trattamento con medicinali che diminuiscono la frequenza cardiaca, e questi pazienti devono informare ogni medico con cui entrano in contatto di essere in trattamento con «Gilenya»;

segni e i sintomi di infezione che devono essere immediatamente segnalati al medico prescrittore durante la terapia con «Gilenya» e nei due mesi successivi alla fine del trattamento;

la necessità di sottoporsi allo screening per il cancro, incluso il Pap test, e alla vaccinazione contro il cancro correlato a HPV, come da standard di cura, sarà valutata dal medico prescrittore;

qualsiasi sintomo di disturbo visivo deve essere riportato immediatamente al medico prescrittore durante la terapia con «Gilenya» e nei due mesi successivi alla fine del trattamento;

«Gilenya» è teratogenico. Le donne potenzialmente fertili, incluse le adolescenti, devono essere informate sui gravi rischi di «Gilenya» per il feto e devono:

avere un test di gravidanza negativo prima di iniziare il trattamento con «Gilenya»;

usare misure contraccettive efficaci durante la terapia con «Gilenya» e per almeno due mesi dopo l'interruzione del trattamento;

segnalare immediatamente al medico prescrittore qualsiasi gravidanza (voluta o non voluta) che si verifica durante la terapia con «Gilenya» e fino a due mesi successivi all'interruzione del trattamento con «Gilenya»;

prima di iniziare il trattamento, si deve effettuare un esame della funzionalità epatica; si deve effettuare il monitoraggio della funzionalità epatica dopo 1, 3, 6, 9 e 12 mesi di trattamento con GILENYA e in seguito periodicamente;

sono stati segnalati tumori della pelle in pazienti con SM trattati con GILENYA. I pazienti devono informare subito il medico se si nota la comparsa di qualunque nodulo cutaneo (es. nodulo lucido e perlaceo), macchia o piaga aperta che non guarisce nell'arco di qualche settimana. Sintomi di tumore della pelle possono includere escrescenze anomale o modifiche del tessuto cutaneo (es. nei insoliti) con cambiamento di colore, spessore o dimensione nel tempo;

possono verificarsi crisi convulsive. Informi il medico se ha una storia pregressa o una storia familiare di epilessia;

l'interruzione della terapia con «Gilenya» può portare al ritorno dell'attività della malattia. Il medico prescrittore deciderà se e come il paziente deve essere controllato dopo la sospensione del trattamento con «Gilenya».

In particolare per i pazienti pediatrici:

Si devono considerare le seguenti indicazioni:

i medici devono valutare lo stadio di Tanner e misurare altezza e peso come parte dello standard di cura:

si devono prendere precauzioni al momento della prima somministrazione di «Gilenya» e quando i pazienti passano dalla dose giornaliera di 0,25 mg a 0,5 mg;

è noto che depressione e ansia si verificano con una frequenza aumentata nella popolazione affetta da sclerosi multipla e sono state riportate anche in pazienti pediatrici trattati con «Gilenya»;

guida per il monitoraggio cardiaco;

i pazienti devono garantire l'aderenza alla terapia ed evitare l'uso improprio, specialmente per quanto riguarda l'interruzione del trattamento e la necessità di ripetere il monitoraggio cardiaco;

segni e sintomi di infezione;

guida per il monitoraggio delle crisi convulsive.

obbligo di condurre misure post-autorizzative.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Conduzione di uno studio di coorte prospettico di valutazione dell'incidenza di eventi avversi cardiovascolari in pazienti che iniziano «Gilenya» per il trattamento della sclerosi multipla recidicante-remittente, sulla base di un protocollo approvato dal CHMP.	Rapporto finale dello studio entro il 15 dicembre 2020

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - centri sclerosi multipla individuati dalle regioni (RRL).

19A01327

DETERMINA 21 febbraio 2019.

Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Xeljanz», approvato con procedura centralizzata. (Determina n. 20488/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'UFFICIO PROCEDURE CENTRALIZZATE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito nella legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni con particolare riferimento all'art. 8, comma 10, lettera *c)*;

Visto il decreto del Ministro della salute di concerto con i Ministri della funzione pubblica e dell'economia e finanze in data 20 settembre 2004, n. 245, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'Agenzia italiana del farmaco, a norma del comma 13 dell'art. 48 sopra citato, come modificato dal decreto n. 53 del Ministro della salute, di concerto con i Ministri per la pubblica amministrazione e la semplificazione e dell'economia e delle finanze del 29 marzo 2012;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato, ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato direttore generale dell'Agenzia italiana del farmaco e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Visto il decreto-legge 13 settembre 2012, n. 158, convertito, con modificazioni, dalla legge 8 novembre 2012, n. 189, recante «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute» ed, in particolare, l'art. 12, comma 5;

Visto il regolamento (CE) n. 726/2004 del Parlamento europeo e del Consiglio del 31 marzo 2004, che istituisce procedure comunitarie per l'autorizzazione e la vigilanza dei medicinali per uso umano e veterinario e che istituisce l'Agenzia europea per i medicinali;

Visto il regolamento (CE) n. 1901/2006 del Parlamento europeo e del Consiglio del 12 dicembre 2006 sui prodotti medicinali per uso pediatrico, recante modifica del regolamento (CEE) n. 1768/92, della direttiva 2001/20/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 142 del 21 giugno 2001, concernente l'attuazione della direttiva 2001/83/CE e successive modificazioni, relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE;

Visto il regolamento (CE) n. 1394/2007 del Parlamento europeo e del Consiglio del 13 novembre 2007 sui medicinali per terapie avanzate, recante modifica della direttiva 2001/83/CE e del regolamento (CE) n. 726/2004;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale e la nuova dotazione organica, definitivamente adottati dal consiglio di amministrazione dell'AIFA, rispettivamente, con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12, e con deliberazione 3 febbraio 2016, n. 6, approvate ai sensi dell'art. 22 del decreto 20 settembre 2004, n. 245, del Ministro della salute di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, della cui pubblicazione sul proprio sito istituzionale è stato dato avviso nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana - Serie generale - n. 140 del 17 giugno 2016;

Vista la determina direttoriale n. DG/203/2018 del 7 febbraio 2018 con la quale, ai sensi dell'art. 19, comma 5 del decreto legislativo n. 165 del 30 marzo 2001, è stato conferito l'incarico di direzione dell'Ufficio procedure centralizzate alla dott.ssa Giuseppa Pistritto;

Vista la determina direttoriale n. 2037 del 19 dicembre 2018, con cui la dott.ssa Giuseppa Pistritto, dirigente dell'Ufficio procedure centralizzate, è stata delegata dal direttore generale dott. Luca Li Bassi all'adozione dei provvedimenti di classificazione dei medicinali per uso umano, approvati con procedura centralizzata, ai sensi dell'art. 12, comma 5, del decreto-legge n. 158 del 13 settembre 2012 convertito nella legge n. 189 dell'8 novembre 2012;

Vista la Gazzetta Ufficiale dell'Unione europea del 27 dicembre 2018 che riporta la sintesi delle decisioni dell'Unione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali dal 1° novembre al 30 novembre 2018 e riporta l'insieme delle nuove confezioni autorizzate;

Vista la lettera dell'Ufficio misure di gestione del rischio del 3 ottobre 2018 (protocollo MGR/109064/P con la quale è stato autorizzato il materiale educazionale del prodotto medicinale «Xeljanz» (tofacitinib);

Visto il parere sul regime di classificazione ai fini della fornitura espresso, su proposta dell'Ufficio procedure centralizzate, dalla Commissione tecnico scientifico (CTS) di AIFA in data 14-16 gennaio 2019 rettificato nella riunione della CTS del 4-6 febbraio 2019;

Determina:

La confezione del seguente medicinale per uso umano, di nuova autorizzazione, corredata di numero di A.I.C. e classificazione ai fini della fornitura: XELJANZ, descritta in dettaglio nell'allegato, che fa parte integrante del presente provvedimento, è collocata in apposita sezione della classe di cui all'art. 12, comma 5 della legge 8 novembre 2012, n. 189, denominata classe C(nn), dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità.

Il titolare dell'A.I.C., prima dell'inizio della commercializzazione deve avere ottemperato, ove previsto, alle condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale e deve comunicare all'AIFA — settore HTA ed economia del farmaco — il prezzo *ex factory*, il prezzo al pubblico e la data di inizio della commercializzazione del medicinale.

Per i medicinali di cui al comma 3 dell'art. 12 del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, la collocazione nella classe C(nn) di cui alla presente determinazione viene meno automaticamente in caso di mancata presentazione della domanda di classificazione in fascia di rimborsabilità entro il termine di trenta giorni dal sollecito inviato dall'AIFA ai sensi dell'art. 12, comma 5-*ter*, del decreto-legge n. 158/2012, convertito dalla legge n. 189/2012, con la conseguenza che il medicinale non potrà essere ulteriormente commercializzato.

La presente delibera entra in vigore il giorno successivo alla sua pubblicazione in *Gazzetta Ufficiale*.

Roma, 21 febbraio 2019

Il dirigente: PISTRITTO

ALLEGATO

Inserimento, in accordo all'art. 12, comma 5 della legge n. 189/2012, in apposita sezione (denominata classe C (nn)) dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità nelle more della presentazione da parte dell'azienda interessata di un'eventuale domanda di diversa classificazione. Le informazioni riportate costituiscono un estratto degli allegati alle decisioni della Commissione europea relative all'autorizzazione all'immissione in commercio dei farmaci. Si rimanda quindi alla versione integrale di tali documenti.

Nuove confezioni.

XELJANZ

Codice ATC - Principio attivo: L04AA29 - Tofacitinib.

Titolare: Pfizer Europe MA EEIG.

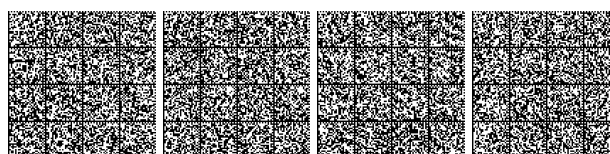
Cod. procedura EMEA/H/C/4214/IAIN/14

GUUE 27.12.2018

Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere il paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

Indicazioni terapeutiche.

Artrite reumatoide:

tofacitinib in associazione con metotrexato (MTX) è indicato per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) in fase attiva da moderata a severa in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad uno o più farmaci antireumatici modificanti la malattia;

tofacitinib può essere somministrato in monoterapia in caso di intolleranza a MTX o quando il trattamento con MTX non è appropriato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Artrite psoriasica:

tofacitinib in associazione con MTX è indicato per il trattamento dell'artrite psoriasica attiva (PsA) in pazienti adulti che hanno risposto in modo inadeguato o sono intolleranti ad una precedente terapia con un farmaco antireumatico modificante la malattia (DMARD) (vedere paragrafo 5.1).

Colite ulcerosa:

tofacitinib è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da colite ulcerosa (CU) attiva da moderata a severa che hanno manifestato una risposta inadeguata, hanno perso la risposta o sono intolleranti alla terapia convenzionale o a un agente biologico (vedere paragrafo 5.1).

Il trattamento deve essere iniziato e seguito da medici specialisti con esperienza nella diagnosi e nel trattamento delle condizioni per le quali è indicato tofacitinib.

Modo di somministrazione.

Uso orale: tofacitinib viene somministrato per via orale con o senza cibo. Per i pazienti che hanno difficoltà nella deglutizione, le compresse di tofacitinib possono essere frantumate e assunte con acqua.

Confezioni autorizzate: EU1/17/1178/014 - A.I.C.: 045320102/E - in base 32: 1C71X6 - 5 mg - compressa rivestita con film - uso orale - blister (ALU/PVC/ALU) - 112 compresse.

Altre condizioni e requisiti dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'art. 107-*quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Condizioni o limitazioni per quanto riguarda l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Piano di gestione del rischio (RMP).

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;

ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio.

Prima dell'effettiva commercializzazione di «Xeljanz» in ogni Stato membro, il MAH concorda con l'autorità nazionale competente il contenuto e la forma del programma educazionale, compresi i mezzi di comunicazione, le modalità di distribuzione e ogni altro aspetto del programma.

L'obiettivo principale del programma è di aumentare la consapevolezza dei rischi del medicinale, in particolare per quanto riguarda infezioni gravi, herpes zoster, tubercolosi (TB) e altre infezioni opportunistiche, tumore maligno, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale e alterazioni degli esami di laboratorio.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve garantire che in ogni Stato membro in cui è commercializzato «Xeljanz», tutti gli operatori sanitari e pazienti/caregivers che potranno prescrivere o utilizzare «Xeljanz» abbiano accesso/siano forniti del materiale educazionale seguente:

materiale educazionale per i medici;

kit informativo per il paziente.

Il materiale educazionale per i medici deve contenere:

riassunto delle caratteristiche del prodotto;

guida per gli operatori sanitari;

checklist del medico prescrittore;

scheda d'allerta per il paziente;

un riferimento al sito web con il materiale educazionale e la scheda d'allerta per il paziente.

La guida per gli operatori sanitari deve contenere i seguenti elementi chiave:

informazioni relative alle questioni di sicurezza generalmente contenute nelle misure aggiuntive di minimizzazione del rischio (aRMM) (per es. la severità, la gravità, la frequenza, il tempo di comparsa dell'effetto, la reversibilità dell'evento avverso, ove applicabile);

dettagli sulla popolazione a più alto rischio di esposizione per i problemi di sicurezza descritti nelle aRMM (per es. controindicazioni, fattori di rischio, aumento del rischio di interazioni con determinati medicinali);

dettagli su come minimizzare i problemi di sicurezza descritti nelle Armm attraverso un monitoraggio e una gestione adeguati (per es. cosa fare, cosa non fare, i soggetti più probabilmente interessati secondo le diverse possibilità, quando limitare o interrompere la prescrizione/assunzione, come somministrare il medicinale, quando aumentare/diminuire il dosaggio in base ai valori di laboratorio, segni e sintomi);

messaggio chiave da trasmettere nella comunicazione ai pazienti;

istruzioni su come gestire i possibili eventi avversi;

informazioni relative ai registri BSRBR, ARTIS e BIODABASER nell'AR e ai registri in CUe l'importanza di contribuire ai registri stessi.

La lista per i medici prescrittori deve contenere i seguenti messaggi chiave:

elenco degli esami da effettuare durante lo screening iniziale del paziente;

il ciclo di vaccinazione da completare prima del trattamento;

comorbilità rilevanti per le quali si consiglia cautela nella somministrazione di «Xeljanz» e condizioni per cui «Xeljanz» non deve essere somministrato;

elenco dei medicinali concomitanti che non sono compatibili con il trattamento con «Xeljanz»;

necessità di discutere con i pazienti dei rischi associati all'uso di «Xeljanz», in particolare per quanto riguarda infezioni, herpes zoster, tubercolosi (TB) e altre infezioni opportunistiche, tumore maligno, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale e alterazioni degli esami di laboratorio;

necessità di monitorare eventuali segni e sintomi e alterazioni degli esami di laboratorio, per l'identificazione precoce dei rischi sopra menzionati.

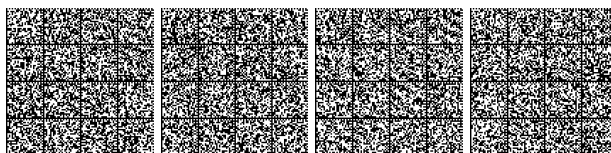
La scheda d'allerta per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

un messaggio di avvertimento riguarda il fatto che il paziente è in trattamento con «Xeljanz», per gli operatori sanitari che possono trovarsi a trattare il paziente in qualsiasi momento, anche in condizioni di emergenza;

che il trattamento con «Xeljanz» può aumentare il rischio di infezioni e di tumore cutaneo non-melanoma;

che i pazienti devono informare gli operatori sanitari se hanno in programma di sottoporsi a una qualsiasi vaccinazione o di intraprendere una gravidanza;

segni o sintomi per i seguenti problemi di sicurezza e quando portarli all'attenzione di un operatore sanitario: infezioni, riattivazione di herpes zoster, tumore cutaneo non-melanoma, aumento delle transaminasi per danno epatico farmaco-indotto, perforazioni gastrointestinali, malattia polmonare interstiziale, aumento dell'immunosoppressione quando usato in associazione con farmaci biologici e immunosoppressori, compresi agenti che riducono i linfociti B, rischio maggiore di reazioni avverse quando «Xeljanz» è somministrato in associazione a MTX, aumento dell'esposizione a «Xeljanz» quando co-somministrato con inibitori di CYP3A4 e CYP2C19, effetti sulla gravidanza e sul feto, utilizzo durante l'allattamento al seno, effetti sull'efficacia delle vaccinazioni e utilizzo di vaccini vivi/attenuati;

contatti del medico prescrittore.

Il sito web centralizzato deve contenere:

il materiale educazionale in formato digitale;

la scheda d'allerta per il paziente in formato digitale.

Il kit informativo per il paziente deve contenere:

il foglio illustrativo per il paziente;

la scheda d'allerta per il paziente.

Regime di fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - reumatologo, internista, gastroenterologo (RNRL).

19A01467

DETERMINA 22 febbraio 2019.

Aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per quanto attiene trastuzumab biosimilare. (Determina n. 20749/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONE

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione e il funzionamento AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal Consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'AIFA e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Vista la determinazione direttoriale n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal Direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19, lettera *a)* del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

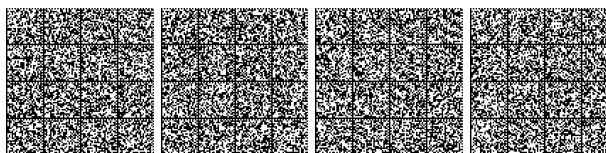
Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;

Vista la determinazione AIFA del 18 maggio 2011, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 118 del 23 maggio 2011, relativa all'inserimento del trastuzumab per l'utilizzo in trattamento della neoplasia mammaria metastatica HER2 positiva o in progressione, in associazione a vinorelbina o capecitabina, nell'allegato 1, contenuto in una specifica sezione che ha integrato l'elenco dei medicinali erogabili ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, istituito con il provvedimento della CUF sopra citato, relativo ai farmaci con uso consolidato sulla base dei dati della letteratura scientifica nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto;

Vista la determinazione AIFA dell'8 giugno 2017, pubblicata nella *Gazzetta Ufficiale* n. 139 del 17 giugno 2017, relativa all'inserimento di trastuzumab nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per utilizzo in associazione o dopo terapia con o includente taxani sia in fase adiuvante sia neoadiuvante nel carcinoma mammario HER2 positivo;

Considerato che la Commissione europea ha ritenuto il rapporto beneficio/rischio positivo sulla base dei risultati dell'esercizio di comparabilità in termini di qualità, non-clinica e clinica per i medicinali biosimilari di trastuzumab Ontruzant (decisione n. 7747 del 15 novembre 2017), Herzuma (decisione n. 946 del 9 febbraio 2018), e Kanjinti (decisione n. 3156 del 16 maggio 2018);

Visto il parere della CTS espresso nella seduta dell'8, 9 e 10 novembre 2017 - Stralcio verbale n. 28 nella quale sono stati stabiliti i criteri generali per la valutazione dell'inserimento di farmaci biosimilari nelle liste di cui alla legge n. 648 del 1996;

Tenuto conto della decisione assunta dalla CTS dell'AIFA nelle riunioni del 9, 10 e 11 luglio 2018 - Stralcio verbale n. 37;

Ritenuto, pertanto, di estendere ai biosimilari di trastuzumab le indicazioni di trastuzumab originatore include negli elenchi sopraindicati;

Determina:

Art. 1.

1. Le indicazioni relative a trastuzumab presenti nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, devono intendersi riferite a trastuzumab originatore o trastuzumab biosimilare.

Art. 2.

1. I medicinali inclusi nell'elenco di cui all'art. 1 sono erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, nel rispetto delle estensioni di indicazioni riportate nell'elenco medesimo.

2. Ai fini della consultazione delle liste dei farmaci a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, si rimanda all'elenco pubblicato sul sito dell'Agenzia italiana del farmaco www.agenziafarmaco.gov.it

Art. 3.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 22 febbraio 2019

Il dirigente: PETRAGLIA

19A01427

DETERMINA 25 febbraio 2019.

Inserimento del medicinale triptorelina nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva. (Determina n. 21756/2019).

IL DIRIGENTE
DELL'AREA PRE-AUTORIZZAZIONI

Visti gli articoli 8 e 9 del decreto legislativo 30 luglio 1999, n. 300;

Visto l'art. 48 del decreto-legge 30 settembre 2003, n. 269, convertito con modificazioni dalla legge 24 novembre 2003, n. 326, che istituisce l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA);

Visto il decreto del Ministro della salute, di concerto con il Ministro della funzione pubblica e il Ministro dell'economia e delle finanze, 20 settembre 2004, n. 245, e successive modificazioni, recante norme sull'organizzazione ed il funzionamento dell'AIFA;

Visto il regolamento di organizzazione, del funzionamento e dell'ordinamento del personale dell'AIFA, adottato dal Consiglio di amministrazione con deliberazione 8 aprile 2016, n. 12;

Visto il decreto del Ministro della salute del 27 settembre 2018, registrato ai sensi dell'art. 5, comma 2, del decreto legislativo 30 giugno 2011, n. 123, dall'Ufficio centrale del bilancio presso il Ministero della salute in data 4 ottobre 2018, al n. 1011, con cui il dott. Luca Li Bassi è stato nominato Direttore generale dell'AIFA e il relativo contratto individuale di lavoro con decorrenza 17 ottobre 2018, data di effettiva assunzione delle funzioni;

Vista la determinazione direttoriale n. 1792 del 13 novembre 2018, con cui la dott.ssa Sandra Petraglia, Dirigente dell'Area pre-autorizzazione, è stata delegata dal Direttore generale all'adozione dei provvedimenti di autorizzazione della spesa di farmaci orfani per malattie rare e di farmaci che rappresentano una speranza di cura, in attesa della commercializzazione, per particolari e gravi patologie, nei limiti della disponibilità del «Fondo del 5%», di cui all'art. 48, commi 18 e 19 , lettera *a)* del decreto-legge n. 269/2003, convertito con modificazioni dalla legge n. 326/2003 e dei provvedimenti per l'aggiornamento dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale, ai sensi della legge n. 648/1996;

Visto il decreto del Ministro della salute 28 settembre 2004 che ha costituito la Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA;

Visto il decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito, con modificazioni, dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, relativo alle misure per il contenimento della spesa farmaceutica e la determinazione del tetto di spesa per l'anno 1996 e, in particolare, l'art. 1, comma 4, che dispone l'erogazione a totale carico del Servizio sanitario nazionale per i medicinali innovativi la cui commercializzazione è autorizzata in altri Stati ma non sul territorio nazionale, dei medicinali non ancora autorizzati ma sottoposti a sperimentazione clinica e dei medicinali da impiegare per un'indicazione terapeutica diversa da quella autorizzata;

Visto il provvedimento della Commissione unica del farmaco (CUF), del 20 luglio 2000, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 219 del 19 settembre 2000 con errata-corrige nella *Gazzetta Ufficiale* n. 232 del 4 ottobre 2000, concernente l'istituzione dell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648;

Visto il provvedimento CUF del 31 gennaio 2001, concernente il monitoraggio clinico dei medicinali inseriti nel succitato elenco, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* del 24 marzo 2001, n. 70;

Considerati l'efficacia di triptorelina nel sospendere la pubertà e il profilo di sicurezza del trattamento, il beneficio evidenziato nei diversi aspetti della condizione clinica, e l'assenza di alternative terapeutiche più efficaci e/o sicure;

Ritenuto opportuno consentire la prescrizione di detto medicinale a totale carico del Servizio sanitario nazionale per soggetti adolescenti in stadio puberale Tanner 2-3 per i quali la diagnosi di disforia di genere, con comparsa o peggioramento della sintomatologia con l'inizio della

pubertà, sia stata confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica, composta da specialista in neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, endocrinologia pediatrica, psicologia dell'età evolutiva e bioetica;

Tenuto conto della decisione assunta dalla Commissione consultiva tecnico-scientifica (CTS) dell'AIFA nella riunione del 12, 13 e 14 febbraio 2018 - Stralcio verbale n. 32;

Tenuto conto del parere espresso dal Comitato nazionale per la bioetica in data 13 luglio 2018 in merito alla eticità sull'uso del medicinale triptorelina per il trattamento di adolescenti con disforia di genere;

Ritenuto, pertanto, di includere il medicinale triptorelina nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale istituito ai sensi della legge 23 dicembre 1996, n. 648, per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva;

Determina:

Art. 1.

Il medicinale triptorelina è inserito, ai sensi dell'art. 1, comma 4, del decreto-legge 21 ottobre 1996, n. 536, convertito dalla legge 23 dicembre 1996, n. 648, nell'elenco istituito col provvedimento della Commissione unica del farmaco, per le indicazioni terapeutiche di cui all'art. 2.

Art. 2.

Il medicinale di cui all'art. 1 è erogabile a totale carico del Servizio sanitario nazionale per l'impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva, nel rispetto delle condizioni per esso indicate nell'allegato 1 che fa parte integrante della presente determinazione.

Art. 3.

La presente determinazione ha effetto dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

Roma, 25 febbraio 2019

Il dirigente: PETRAGLIA

ALLEGATO *1*

Denominazione: Triptorelina.

Indicazione terapeutica: impiego in casi selezionati in cui la pubertà sia incongruente con l'identità di genere (disforia di genere), con diagnosi confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica e in cui l'assistenza psicologica, psicoterapeutica e psichiatrica non sia risolutiva

Criteri di inclusione:

stadio puberale secondo Tanner 2-3, confermato da livelli di steroidi sessuali indicativi di una adeguata progressione puberale;

diagnosi di disforia di genere secondo DSM 5 (APA, 2013) confermata da una equipe multidisciplinare e specialistica, composta da specialista in neuropsichiatria dell'infanzia e dell'adolescenza, endocrinologia pediatrica, psicologia dell'età evolutiva e bioetica;

comparsa o peggioramento della sintomatologia con l'inizio della pubertà;

stabilizzazione di eventuali psicopatologie associate o problematiche mediche potenzialmente interferenti con l'*iter* diagnostico o terapeutico della DG;

mancata efficacia dell'assistenza psicologica, psicoterapeutica o psichiatrica;

consenso informato fornito dall'adolescente e dai genitori o da altri tutori secondo le normative attuali inerenti i soggetti minorenni (art. 3 della legge n. 219/2017).

Criteri di esclusione:

patologie causa di disfunzione ormonale non trattata e/o non stabilizzata;

psicopatologie associate interferenti con l'*iter* diagnostico o terapeutico;

ipersensibilità al GnRH, ai suoi analoghi o a uno qualsiasi degli eccipienti.

Fare riferimento al Riassunto della caratteristiche del prodotto (RCP) per ulteriori indicazioni in merito a avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego.

Periodo di prescrizione a totale carico del Servizio sanitario nazionale: fino a nuova determinazione dell'Agenzia italiana del farmaco.

Piano terapeutico:

Triptorelina 3,75 mg (somministrazione intramuscolare) ogni ventotto giorni.

Nel primo mese di terapia è prevista una dose aggiuntiva a circa due settimane dalla prima.

Si suggerisce di proseguire il trattamento fino a circa 16 anni di età, in corrispondenza dell'inizio della terapia ormonale cross-gender.

Se il minorenne e la sua famiglia non aderiscono al percorso psicologico e/o non rispettano gli appuntamenti con gli endocrinologi è prevista la sospensione della somministrazione farmacologica.

Altre condizioni da osservare: le modalità previste dagli articoli 4, 5, 6 del provvedimento datato 20 luglio 2000 citato in premessa, in relazione a: art. 4: istituzione del registro, rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni riguardo a sospensioni del trattamento (mediante apposita scheda come da Provvedimento 31 gennaio 2001, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* n. 70 del 24 marzo 2001); art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale; art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Dati da inserire nel registro:

ogni 3-6 mesi

valutazioni auxologiche: altezza, peso, BMI, stadio di sviluppo puberale secondo Tanner;

misurazione della pressione arteriosa;

ogni 6-12 mesi

esami di laboratorio: LH, FSH, E2/T, vitamina D 25OH

ogni 12-24 mesi

valutazione della densità minerale ossea (BMD) mediante tecnica DXA (Dual X-ray Absorptiometry);

età ossea mediante radiografia del polso e della mano non dominante, se clinicamente indicato.

19A01426

ESTRATTI, SUNTI E COMUNICATI

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

Autorizzazione all'importazione parallela del medicinale per uso umano «Imovane»

Estratto determina IP n. 767 del 21 agosto 2018

Descrizione del medicinale da importare e attribuzione del numero di identificazione: è autorizzata l'importazione parallela del medicinale IMOVANE dalla Romania con numero di autorizzazione 8632/2016/01, intestato alla società Sanofi Romania S.r.l. e prodotto da Sanofi Winthrop Industrie, con le specificazioni di seguito indicate a condizione che siano valide ed efficaci al momento dell'entrata in vigore della presente determina.

Importatore: Medifarm S.r.l. con sede legale in via Tiburtina, 1166/1168 - 00156 Roma.

Confezione: IMOVANE «7,5 mg compresse rivestite con film» 20 compresse divisibili.

Codice A.I.C.: 046977017 (in base 10) 1DTMZT (in base 32).

Forma farmaceutica: compressa rivestita con film.

Composizione: una compressa rivestita con film contiene:

principio attivo: zopiclone 7,5 mg;

eccipienti: amido di frumento; calcio fosfato bibasico diidrato; lattosio monoidrato; sodio carbossimetilamido; magnesio stearato; ipromellosa; titanio diossido, macrogol 6000.

Condizioni di conservazione: conservare a temperatura inferiore a 25°C.

Officine di confezionamento secondario:

Mediwin Limited, Unit 13 Martello Enterprise Centre, Courtwick Lane, Littlehampton, BN17 7PA, Regno Unito.

Classificazione ai fini della rimborsabilità

Confezione: «Imovane» - «7,5 mg compresse rivestite con film» 20 compresse divisibili.

Codice A.I.C.: 046977017.

Classe di rimborsabilità: «C(nn)».

La confezione sopradescritta è collocata in «apposita sezione» della classe di cui all'art. 8, comma 10, lettera *c)* della legge 24 dicembre 1993, n. 537 e successive modificazioni, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità, denominata Classe «C(nn)», nelle more della presentazione da parte del titolare dell'AIP di una eventuale domanda di diversa classificazione.

Classificazione ai fini della fornitura

Confezione: «Imovane» - «7,5 mg compresse rivestite con film» 20 compresse divisibili.

Codice A.I.C.: 046977017.

RR - medicinale soggetto a prescrizione medica.

Stampati

Le confezioni del medicinale importato, devono essere poste in commercio con etichette e foglio illustrativo conformi al testo in italiano allegato e con le sole modifiche di cui alla presente determina. L'imballaggio esterno deve indicare in modo inequivocabile l'officina presso la quale il titolare AIP effettua il confezionamento secondario. Sono fatti salvi i diritti di proprietà industriale e commerciale del titolare del marchio e del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Farmacovigilanza e gestione delle segnalazioni di sospette reazioni avverse

Il titolare dell'AIP è tenuto a comunicare al titolare dell'A.I.C. nel Paese dell'Unione europea/Spazio Economico Europeo da cui il medicinale viene importato, l'avvenuto rilascio dell'AIP e le eventuali segnalazioni di sospetta reazione avversa di cui è venuto a conoscenza, così da consentire allo stesso di assolvere gli obblighi di farmacovigilanza.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo alla sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

19A01321

Rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio di taluni medicinali omeopatici per uso umano

Estratto determina AAM/AIC n. 10/2019 del 25 gennaio 2019

1. È rinnovata l'autorizzazione all'immissione in commercio per i seguenti medicinali omeopatici descritti in dettaglio nell'allegata tabella, composta da pagine 5, che costituisce parte integrante della presente determina, alle condizioni e con le specificazioni ivi indicate:

DIS 16, RIGE 4, RIGE 5, RIGE 6, RIGE 7, DIS 18, SIN 33, SIN 37, SIN 38, SIN 50.

2. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio è Alfa Omega S.r.l. con sede legale e domicilio fiscale in corso Milano 26/A, 20900 - Monza (Monza Brianza).

Stampati

1. Le confezioni dei medicinali di cui all'art. 1 della presente determina devono essere poste in commercio con le etichette e, ove richiesto, con il foglio illustrativo, conformi ai testi allegati alla presente determina e che costituiscono parte integrante della stessa.

2. Resta fermo l'obbligo in capo al titolare del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio di integrare le etichette e il foglio illustrativo con le sole informazioni relative alla descrizione delle confezioni ed ai numeri di A.I.C. dei medicinali omeopatici oggetto di rinnovo con la presente determina.

3. In ottemperanza all'art. 80, commi 1 e 3, del decreto legislativo 24 aprile 2006, n. 219, e successive modificazioni le indicazioni di cui agli articoli 73, 77 e 79 del medesimo decreto legislativo devono essere redatte in lingua italiana e, limitatamente ai medicinali in commercio nella provincia di Bolzano, anche in lingua tedesca. Il titolare del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio che intende avvalersi dell'uso complementare di lingue estere, deve darne preventiva comunicazione all'AIFA e tenere a disposizione la traduzione giurata dei testi in lingua estera.

4. In caso di inosservanza delle predette disposizioni si applicano le sanzioni di cui all'art. 82 del suddetto decreto legislativo.

Smaltimento delle scorte

I lotti dei medicinali di cui all'art. 1, già prodotti antecedentemente alla data di entrata in vigore della presente determina, possono essere mantenuti in commercio fino alla data di scadenza indicata in etichetta.

Misure di farmacovigilanza

1. Per i medicinali omeopatici non è richiesta la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

2. Il titolare del rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio è tenuto comunque a valutare regolarmente la sicurezza dei medicinali omeopatici e segnalare eventuali nuove informazioni che possano influire su tale profilo.

Decorrenza di efficacia della determina: dal giorno successivo a quello della sua pubblicazione, per estratto, nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana.

ALLEGATO

TABELLA ALLEGATA ALLA DETERMINAZIONE AIC N° 10/2019 DEL 25/01/2019

Codice pratica	Denominazione del medicinale	N. AIC	Descrizione confezione	Tipologia	Componente omeopatico	Produttore responsabile del rilascio lotti	Rinnovo	Regime Fornitura	Classificazione SSN
OMEO/2017/11010	DIS 16	046772012	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ACIDUM CITRICUM 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ALLIUM SATIVUM 5 DH ALLIUM URSINUM 6 DH ARSENICUM ALBUM 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BENZOICUM ACIDUM 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BERBERIS VULGARIS 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH CARBO VEGETABILIS 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH SILYBUM MARIANUM 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH CHELIDONIUM MAJUS 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH HISTAMINUM 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH JUNIPERUS COMMUNIS 4DH MERCURIUS SOLUBILIS HAHNEMANNI 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH NATRIUM BICARBONICUM 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH OXALIS ACETOSELLA 4 DH RENE 4 CH SULFUR 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH TARAXACUM OFFICINALIS 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH TESSUTO CONNETTIVO 4 CH URTICA URENS 12 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH	Alfa Omega srl, Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C
OMEO/2017/11011	RIGE 4	046848014	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	EQUISETUM ARVENSE 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH HELLEBORUS NIGER 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ACIDO ALFA CHETOGLUTARICO 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BENZOCHINONE 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ACIDUM CITRICUM 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH PLUMBUM METALLICUM 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BACINETTO RENALE 7 CH RENE 7 CH URETERE 7 CH	Alfa Omega srl, Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C
OMEO/2017/11012	RIGE 5	047098013	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	EQUISETUM ARVENSE 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ACIDO ALFA CHETOGLUTARICO 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BENZOCHINONE 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ACIDUM CITRICUM 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH VESCICA 7 CH URETRA 7 CH URTICA URENS 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH	Alfa Omega srl, Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C
OMEO/2017/11013	RIGE 6	046842011	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ACONITICUM ACIDUM - CIS 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH IMPERATORIA OSTRUTHIUM 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ACIDO ALFA CHETOGLUTARICO 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BENZOCHINONE 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH ACIDUM CITRICUM 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH PANCREAS 7 CH VERONICA VIRGINICA 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH	Alfa Omega srl, Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C

Codice pratica	Denominazione del medicinale	N. AIC	Descrizione confezione	Tipologia	Componente omeopatico	Produttore responsabile del rilascio lotti	Rinnovo	Regime Fornitura	Classificazione SSN
OMEO/2017/11014	RIGE 7	046843013	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ACIDO ALFA CHETOGLUTARICO 8 DH ACIDUM CITRICUM 8 DH ALPINIA OFFICINARUM 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH BENZOCHINONE 8 DH BRYONIA ALBA 8 DH CANALE CISTICO 7 CH CANALE COLEDOCO 7 CH CANALE EPATICO 7 CH CHELIDONIUM MAJUS 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH CHOLESTERINUM 9 DH FEGATO 7 CH FUMARIA OFFICINALIS 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH TARAXACUM OFFICINALE 9 DH, 15 DH, 30 DH, 60 DH VESCICHETTA BILIARE 7 CH	Alfa Omega srl, Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C
OMEO/2017/11016	DIS 18	047097011	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ARTEMISIA ABROTANUM 8 DH ALLIUM SATIVUM 5 DH ALOE FEROX 8 DH ASA FOETIDA 6 DH BACTERIUM FAECALIS 8 DH CHINA RUBRA 6 DH CISTEINA 8 DH COLIBACILLINUM 8 DH COLON 7 CH FEL SUIS 8 DH FUNICOLO OMBELICALE 7 CH HISTAMINUM 8 DH INDOLO 8 DH JUGLANS REGIA 4 DH LYCOPODIUM CLAVATUM 8 DH MAGNOLIA OFFICINALIS 5 DH MUCOSA INTESTINALE 4 CH, 7 CH, 9 CH OCIMUM BASILICUM 6 DH PANCREAS 4 CH PROTEUS 8 DH RHAMNUS PURSHIANA 4 DH SKATOLUM 8 DH VACCINIUM MYRTILLUS 4 DH VACCINIUM VITIS IDAEA 4 DH	Alfa Omega srl Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C

Codice pratica	Denominazione del medicinale	N. AIC	Descrizione confezione	Tipologia	Componente omeopatico	Produttore responsabile del rilascio lotti	Rinnovo	Regime Fornitura	Classificazione SSN
OMEO/2017/11225	SIN 33	047101011	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ACER CAMPESTRIS 4DH ACONITUM NAPELLUS 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH ACTAEA RACEMOSA 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH ARANEA DIADEMA 9 DH, 12 DH, 15 DH, 30 DH ARNICA MONTANA 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH AVENA SATIVA 5 DH BUXUS SEMPERVIRENS 4 DH CITRULLUS COLOCYNTHIS 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH CORNUS SANGUINEA 4 DH SOLANUM DULCAMARA 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA 4 DH GELSEMIUM SEMPERVIRENS 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH HUMULUS LUPULUS 4 DH HYDROCHINON 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH LEDUM PALUSTRE 6 DH NERVO SCIATICO 4 CH, 9 CH NERVO SIMPATICO 4 CH, 9 CH OLEA EUROPAEA 4 DH PRUNUS SPINOSA 4 DH ROSA CANINA 4 DH SALIX ALBA 4 DH SOSTANZA GRIGIA MIDOLLARE 4 CH TALAMO 4 CH TILIA TOMENTOSA 4 DH TRIGEMINO 4 CH, 9CH UNCARIA TOMENTOSA 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH VALERIANA OFFICINALIS 4 DH ZINCUM METALLICUM 8 DH ZINCUM VALERIANICUM 6 DH	Alfa Omega srl Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C

Codice pratica	Denominazione del medicinale	N. AIC	Descrizione confezione	Tipologia	Componente omeopatico	Produttore responsabile del rilascio lotti	Rinnovo	Regime Fornitura	Classificazione SSN
OMEO/2017/11872	SIN 37	047094014	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	APIS MELLIFICA 6 DH ARGENTUM NATIVUM 8 DH ARNICA MONTANA 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH ARTERIA 4 CH AURUM NATIVUM 8 DH BETULA PUBESCENS 4 DH BETULA VERRUCOSA 4 DH BRYONIA ALBA 6 DH, 9 DH BUXUS SEMPERVIRENS 4 DH COLCHICUM AUTUMNALE 6 DH FELDSPATO QUADRATICO 8 DH FRAXINUS EXCELSIOR 4 DH GUAIACUM 6 DH JUNIPERUS COMMUNIS 4 DH LITHIUM BENZOICUM 8 DH LITHIUM CARBONICUM 8 DH LONICERA NIGRA 4 DH POLMONE 4 CH POPULUS NIGRA 4 DH PULSATILLA 4 DH RENE 4 CH RHODODENDRON FERRUGINEUM 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH RIBES NIGRUM 4 DH ROSMARINUS OFFICINALIS 4 DH SALIX ALBA 4 DH SOLANUM DULCAMARA 6 DH SPIRAEA ULMARIA 6 DH ULMUS CAMPESTRIS 4 DH URICUM ACIDUM 8 DH VACCINIUM VITIS IDAEA 4 DH	Alfa Omega srl Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C
OMEO/2017/11873	SIN 38	047096019	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ABIES PECTINATA 4 DH ACTAEA RACEMOSA 6 DH BELLADONNA 6 DH CAFFEINUM 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH CITRULLUS COLOCYNTHIS 6 DH, 9 DH, 12 DH, 15 DH COLON 4 CH CUPRUM ARSENICOSUM 8 DH DIOPSIDE 8 DH FICUS CARICA 4 DH GLAUCONITE 8 DH LEPIDOLITE 8 DH MAGNESIA PHOSPHORICA 8 DH MAGNOLIA OFFICINALIS 5 DH PARATHYROIDINUM 4 CH RENE 4 CH RODONITE 8 DH SURRENE 4 CH TILIA TOMENTOSA 4 DH TORMALINA LITICA 8 DH ZIZIPHUS JUJUBA 4 DH	Alfa Omega srl Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C

Codice pratica	Denominazione del medicinale	N. AIC	Descrizione confezione	Tipologia	Componente omeopatico	Produttore responsabile del rilascio lotti	Rinnovo	Regime Fornitura	Classificazione SSN
OMEO/2017/11875	SIN 50	047095017	"GOCCE ORALI, SOLUZIONE" 1 FLACONE CONTAGOCCE IN VETRO DA 50 ML	complesso	ACER CAMPESTRIS 4 DH ALFA ALFA 4 DH ARGENTUM NITRICUM 10 DH ARTERIA 4 CH BLENDE 8 DH ERITRITE 8 DH FEGATO 4 CH GINKGO BILOBA 4 DH GRANITO 8 DH GRAPHITES 8 DH HELLEBORUS NIGER 4 DH HYPOTHALAMUS 9 CH JUGLANS REGIA 4 DH JUNIPERUS COMMUNIS 4 DH LYCOPODIUM CLAVATUM 6 DH MORUS NIGRA 4 DH OLEA EUROPAEA 4 DH OXALIS ACETOSELLA 6 DH PANCREAS 4 CH PIROLUSITE 8 DH RENE 4 CH SACCAROSIO 8 DH SULPHURICUM ACIDUM 8 DH SYZYGIUM JAMBOLANUM 8 DH VACCINIUM MYRTILLUS 4 DH	Alfa Omega srl Via Leonardo da Vinci 57/a, 44034 Copparo (FE), Italia	5 anni	SOP	C

19A01322

MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO

Aggiornamento dell'elenco degli esplosivi, degli accessori detonanti e dei mezzi d'accensione riconosciuti idonei all'impiego nelle attività estrattive, ai sensi dell'articolo 9, del decreto 6 febbraio 2018.

Visto il decreto dei Ministro per lo sviluppo economico del 6 febbraio 2018, pubblicato nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana n. 66 del 20 marzo 2018;

Esaminate le istanze e la documentazione allegata dalla società DEC S.r.l.;

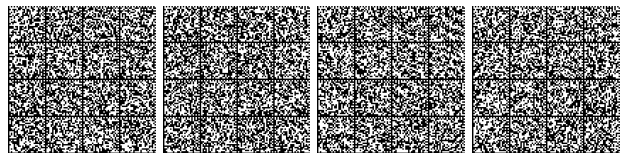
Con decreto del direttore della divisione V della Direzione generale per la sicurezza anche ambientale delle attività minerarie ed energetiche - Ufficio nazionale minerario per gli idrocarburi e le geo-risorse - DGS-UNMIG, per i prodotti indicati con denominazione e relativo codice MAP nella tabella sottostante si emano i seguenti avvisi:

Denominazione prodotto	Codice MAP	Fabbricante	Produttore	Importatore	Distrib./ Utilizz.	Note	Avviso
Dynawell 6.5 g DP Steel RDX	1Ac 1390	DNG			DEC		Reinse-rimento prodotto
Tub Ing Cutters CUT-2500-402NT	1Ac 2074	OCS		DEC			Reinse-rimento prodotto

Il decreto dirigenziale nella stesura completa e l'aggiornamento dell'elenco di cui all'art. 1, comma 2 del sopra riportato decreto ministeriale sono pubblicati sul sito del Ministero dello sviluppo economico all'indirizzo: https://unmig.mise.gov.it

19A01469

LEONARDO CIRCELLI, *redattore* DELIA CHIARA, *vice redattore*

(WI-GU-2019-GU1-052) Roma, 2019 - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni dell'Istituto sono in vendita al pubblico:

— presso il punto vendita dell'Istituto in piazza G. Verdi, 1 - 00198 Roma ☎ 06-8549866

— presso le librerie concessionarie riportate nell'elenco consultabile sui siti www.ipzs.it e www.gazzettaufficiale.it

L'Istituto conserva per la vendita le Gazzette degli ultimi 4 anni fino ad esaurimento. Le richieste per corrispondenza potranno essere inviate a:

Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato S.p.A.
Vendita Gazzetta Ufficiale
Via Salaria, 691
00138 Roma
fax: 06-8508-3466
e-mail: informazioni@gazzettaufficiale.it

avendo cura di specificare nell'ordine, oltre al fascicolo di GU richiesto, l'indirizzo di spedizione e di fatturazione (se diverso) ed indicando i dati fiscali (codice fiscale e partita IVA, se titolari) obbligatori secondo il DL 223/2007. L'importo della fornitura, maggiorato di un contributo per le spese di spedizione, sarà versato in contanti alla ricezione.